

本ガイドブックの取扱いについて

「生薬指標成分の含有規格の変更に関するガイドブック」（最終改訂：平成 29 年 2 月 27 日）は、一般用医薬品の適切な製造販売承認申請の助けになることを目的として、旧大阪府立公衆衛生研究所において作成されたものです。

適切な申請書作成のための参考としてご使用ください。

なお、本ガイドブックの記載内容はあくまで例示であるため、実際の製造販売承認申請においては、薬機法や関係通知等を確認し、個々の品目の内容に応じて適切に申請資料を作成してください。

注意

- 「5. 陳述書」については、次のとおり、運用を変更していますので、ご注意ください。

【変更前】

署名はタイプ不可、自筆で記載する。

↓

【変更後】

署名はタイプ可

- 本ガイドブックに関するお問い合わせは、下記までお願いします。

大阪府健康医療部生活衛生室
薬務課製造審査グループ
TEL:06-6944-6305

生薬指標成分の含量規格の変更に関するガイドブック

1. 一部変更承認申請に係る理由	…	3
2. 【成分及び分量又は本質】	…	4
3. 定量法（ペオニフロリン）	…	5
4. 規格及び試験方法の設定に関する資料	…	6
5. 陳述書	…	14

大阪府立公衆衛生研究所
衛生化学部 薬事指導課

平成 29 年 2 月 27 日作成

- 一般用医薬品中の生薬指標成分について含量規格を変更することは基本的に認められません。ただし、生薬中の指標成分の含量が承認当時から変化し、承認当時の品質の原料が入手困難なケースで、指標成分の含量規格を変更せざるを得ない場合など、例外的に含量規格を変更できる場合があります。
- 上記の理由により、大阪府知事に有効成分として生薬等を含む一般用医薬品について、指標成分の含量規格の一部変更承認申請をされる方の申請書作成業務に役立てていただくためにこのガイドブックを作成しました。
- このガイドブックでは錠剤をモデルとし、有効成分「シャクヤク末」中の指標成分であるペオニフロリンを例として記載しています。
- このガイドブックの記載内容はあくまで例示であり、含量規格の変更理由及び添付資料の記載がガイドブックと全く同じ様式でなければならないというものではありません。
- □（四角枠）で囲んだ部分が、申請書として記載する例示で、それ以外は注意書き又は説明文です。
- 例示文中の下線部は、注意書きがあることを表しています。
- このガイドブックの疑問点等についてはお問い合わせ下さい。

1. 一部変更承認申請に係る理由

含量規格の変更理由

「解熱鎮痛薬A錠」は有効成分として「シャクヤク末」を含有する錠剤である。これまで、ペオニフロリンを乾燥物換算で4%程度含む〇〇（株）製「シャクヤク末」を配合していたが、以下の表「原料シャクヤク末中のペオニフロリン含量」^{1,2)}の通り、1994年承認当時と同程度のペオニフロリンを含む「シャクヤク末」の入手が困難になっている³⁾。承認時の含量規格を維持するため、他社製の「シャクヤク末」を配合することも検討した⁴⁾が、いずれの「シャクヤク末」も乾燥物換算で4%程度のペオニフロリンを安定して含有していなかった。これらのことから、ペオニフロリンの含量規格を「1日量（2680mg）中ペオニフロリン（C₂₃H₂₈O₁₁）として8.40～15.6mgを含む」から「1日量（2680mg）中ペオニフロリン（C₂₃H₂₈O₁₁）として6.30～11.7mgを含む」へ変更することにした。

原料シャクヤク末中のペオニフロリン含量

承認取得時			過去5年				
製造年	ロットNo.	ペオニフロリン含量(%)	製造年	ロットNo.	ペオニフロリン含量(%)		
1994	94A	4.1	2011	11A	3.6		
	94B	4.2		11B	3.5		
	94C	4.0	2012	12A	3.2		
	94D	4.1		12B	3.3		
1996	96A	3.9	2013	12C	3.3		
	96B	4.0		13A	3.1		
	96C	4.0		13B	3.0		
4.0		13C		3.4			
平均		4.0	13D	3.1	2014	14A	3.0
			14B	2.9			
			14C	3.2			
			14D	2.9			
			2015	15A	3.0		
				15B	3.3		
				15C	2.9		
			平均		3.2		

- 1) 生薬指標成分含量の変動を比較・確認できるものであれば、別の形式（グラフ等）でも良い。
- 2) 生薬指標成分含量の低下傾向等を示す期間は、承認時から直近まで連続した全ての期間でなくても差し支えない。ただし、その根拠として示す期間について、全ロットのデータを添付すること。
- 3) 指標成分の含量規格の変更を検討している生薬について、承認時と同程度の指標成分を含む生薬の入手が困難である旨を説明すること。
- 4) 可能な限り承認時の含量規格を維持する方法を検討した旨を記載すること。

以下の2.【成分及び分量又は本質】は、本ガイドブックの内容を確認する際に分かりやすくするため記載したもので、申請時には添付不要です。

2.【成分及び分量又は本質】

1日量（2680mg）中

有効成分	日局	アセトアミノフェン	540mg
有効成分	日局	エテンザミド	540mg
有効成分	日局	ブロモバレリル尿素	270mg
有効成分	日局	無水カフェイン	250mg
有効成分	日局	シャクヤク末	300mg
賦形剤	日局	乳糖水和物	500mg
賦形剤	日局	結晶セルロース	150mg
賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	適量

以下の3. 定量法（ペオニフロリン）は、本ガイドブックの内容を確認する際に分かりやすくするため記載したもので、申請時には添付不要です。

3. 定量法（ペオニフロリン）

【試験名】：定量法

3) ペオニフロリン

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。その約 1g を精密に量り、薄めたメタノール（1→2）50mL を正確に加えて 15 分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に、ペオニフロリン標準品（別途 10 mg につき、電量滴定法により水分を測定しておく）約 20mg を精密に量り、薄めたメタノール（1→2）に溶かして正確に 20mL とする。この液 2mL を正確にとり、薄めたメタノール（1→2）に溶かして正確に 20mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のペオニフロリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ペオニフロリン ($C_{23}H_{28}O_{11}$) の量 (mg)

$$= \text{脱水物に換算したペオニフロリン標準品の量 (mg)} \times A_T / A_S \times 1/4$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：232nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：20℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／リン酸混液（850：150：1）

流量：ペオニフロリンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：ペオニフロリン標準品及びアルビフロリン 1mg ずつを薄めたメタノール（1→2）に溶かして 10mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アルビフロリン、ペオニフロリンの順に溶出し、その分離度は 2.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペオニフロリンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

4. 規格及び試験方法の設定に関する資料

「解熱鎮痛薬A錠」の規格及び試験方法の一部変更に関する資料¹⁾

1. 試験実施場所：大阪府〇〇市××☆丁目△番地□号
〇〇株式会社××研究所
2. 試験担当責任者：〇〇 〇〇
3. 試験実施期間：平成×年〇月□日～平成×年〇月□日
4. 検体：検体1 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
検体2 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
検体3 ロット〇〇〇 (平成×年×月×日製造)
5. 測定項目：ペオニフロリンの定量
6. 測定試料：各検体より3試料を採取し、試験を行った。
7. 試験方法：承認申請書の規格及び試験方法に記載した方法により試験を実施した。
8. 使用機器
①化学はかり ××× (株式会社〇〇〇)
②水分測定装置 ××× (株式会社〇〇〇)
③液体クロマトグラフ
システム ××× (株式会社〇〇〇)
ポンプ ××× (株式会社〇〇〇)
オートサンプラー ××× (株式会社〇〇〇)
カラム恒温槽 ××× (株式会社〇〇〇)
検出器 ××× (株式会社〇〇〇)
9. 試験結果：別紙のとおり

1) 表題は「□□□の一部変更に関する資料」と記載すること。

・例示として、最低限必要な資料を示した。

・一部変更の内容によっては、追加で説明または資料が必要となる場合がある。

ペオニフロリンの定量

1) 試験方法

規格及び試験方法により試験を行った。

試験条件は以下のとおりである。¹⁾

検出器：フォトダイオードアレイ検出器×××（株式会社○○○）

測定波長：232 nm

カラム：○○○-ODS, 5 μ m, 4.6 mm×15 cm（××株式会社）

カラム温度：20℃

移動相：水／アセトニトリル／リン酸混液（850：150：1）

流量：1.0 mL/min

2) 試験結果

本品3検体について、3試料の試験を行った結果²⁾を示した。

	検体1			検体2			検体3		
	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3
標準品の 秤取量 (mg)	20.00	19.60	20.40	20.00	19.60	20.40	20.00	19.60	20.40
標準品の 水分量 (%)	10.0								
標準品の脱 水物換算量 (mg)	18.00	17.60	18.36	18.00	17.60	18.36	18.00	17.60	18.36
試料の 秤取量 (mg)	999.9	985.4	996.6	997.5	985.4	997.7	990.1	992.4	998.8
1日量の 平均質量(mg)	2705.5	2705.5	2705.5	2710.1	2710.1	2710.1	2699.9	2699.9	2699.9
As	9000	8800	9200	9000	8800	9200	9000	8800	9200
Ar	6800	6440	6640	6700	6400	6680	6520	6620	6740
1日量中の 含量(mg)	9.20	8.84	8.99	9.10	8.80	9.05	8.89	9.01	9.09
1日量中の 平均含量(mg)	9.01			8.99			8.99		
	9.00								
標準偏差	0.18			0.16			0.10		
相対標準 偏差 (%)	2.00			1.80			1.12		

計算例³⁾：検体1の試料1

ペオニフロリン (C₂₃H₂₈O₁₁) の量(mg)

$$= \text{脱水物に換算したペオニフロリン標準品の量(mg)} \times A_T / A_S \times 1 / 4$$

$$= 18.00 \times 6800 / 9000 \times 1 / 4$$

$$= 3.40$$

1日量中のペオニフロリン (C₂₃H₂₈O₁₁) の量(mg)

$$= \text{ペオニフロリンの量(mg)} \times \text{1日量の平均質量(mg)} / \text{試料の採取量(mg)}$$

$$= 3.40 \times 2705.5 / 999.9$$

$$= 9.20$$

結果：承認書に記載の定量法に従ってペオニフロリンを定量したところ、1日量中のペオニフロリン含量の平均値は9.00mgであった。

- 1) カラムの商品名，カラムの内径，長さ，充填剤の粒径，カラム製造業者名，カラム温度，流量等は，実際に行った試験条件を示すこと。
- 2) 規格に示された定量値を算出するために必要とするすべての数値を示すこと。本品のペオニフロリンのような場合は，標準品の水分量の記載を忘れないこと。
- 3) 規格に示された定量値（本品の場合は，1日量中のペオニフロリンの量）を算出する計算例を示すこと。また，標準品に補正係数が記載されている場合は，その数値を乗じること。

3) 分析法バリデーション

変更後の含量規格の範囲において、定量法の妥当性を検証するため、特異性、直線性、真度及び精度¹⁾を検討した。

特異性²⁾

本品の処方からシャクヤク末を抜いたブランク試料について、本試験法に従い調製した溶液（ブランク試料溶液）を測定したところ、ペオニフロリンのピークの保持時間にピークは認められず、他成分の影響はないと判断した。

直線性³⁾

本試験法の直線性を確認するため、試料溶液の 33, 67, 100, 133 及び 167%に相当する試験溶液を調製し、本試験法に従い操作し、直線性を検討した。

試験溶液の調製法⁴⁾

ペオニフロリン標準品（別途 10 mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく）約 20mg 精密に量り、薄めたメタノール（1→2）に溶かし、正確に 20mL とする。この液 0.5, 1, 1.5, 2 及び 2.5mL をそれぞれ正確に量り、薄めたメタノール（1→2）を加えて、正確に 20mL とした液を各直線性用試験溶液とする。

標準品の秤取量 (mg)	20.00				
標準品の水分量 (%)	10.0				
標準品の脱水物換算量 (mg)	18.00				
ペオニフロリンの量 (mg)	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5
ピーク面積	2280	4460	6790	9030	11270

$$y = 501.11x + 1.00 \quad (x\text{軸: ペオニフロリンの量 (mg), } y\text{軸: ピーク面積})$$
$$r = 0.999$$

検量線の図

結果：最小二乗法により検量線を作成したところ、原点付近を通り、相関係数（ $r = 0.999$ ）は極めて1に近いことより、本試験法は、測定範囲において十分な直線性を持つことを確認した。

真度及び精度⁵⁾

本品の処方からシャクヤク末を抜いたブランク試料を調製し、このブランク試料に含量規格の中心値の 50, 100 及び 150%に対応するペオニフロリン標準品を添加して⁶⁾ 回収試験を行い、真度（回収率）及び精度を検討した。

試験方法⁷⁾

ブランク試料約1gを精密に量る。別に、ペオニフロリン標準品（別途10 mgにつき、電量滴定法により水分を測定しておく）約33mgを精密に量り、薄めたメタノール（1→2）に溶かし、正確に100mLとした液を添加溶液とする。この液5, 10及び15mLをそれぞれ正確に量り、先のブランク試料に添加し、薄めたメタノール（1→2）で正確に50mLとしたものを、含量規格中心値の50, 100及び150%に対応する回収率測定用溶液とする。この液を15分間振り混ぜ、以下、定量法に従い調製した液を試料溶液とする。別に、添加溶液10mLを正確にとり、薄めたメタノール（1→2）に溶かして正確に50mLとした液を標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、定量法の試験条件でそれぞれの液のペオニフロリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、回収率を求める。以下に、真度（回収率）及び精度の結果を示す。

	50%			100%			150%		
	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3	試料1	試料2	試料3
回収率(%)	99.2	99.3	100.5	99.8	100.4	99.6	99.3	100.3	100.1
平均回収率(%)	99.8								
標準偏差	0.5								
相対標準偏差(%)	0.5								

結果：本定量法は良好な回収率を示し、相対標準偏差も極めて小さい値であったことから、測定範囲において十分な真度と精度を持つと判断した。

- 1) 分析法バリデーションは特異性、直線性、真度及び精度を示すこと。ただし、変更後の含量規格の範囲について承認時に妥当性を確認済みの場合は、承認時の資料（コピー等）を示し、その旨を説明することにより。
- 2) 特異性を検討しない場合は、その理由を示すこと。
- 3) 直線性について
 - ・少なくとも5水準の濃度を用いること。
 - ・規格を含む範囲であれば、必ずしも50～150%である必要はない。
 - ・回帰直線、相関係数を示すこと。y-切片が0でない場合、その検量線は原点を通らないことから「原点付近を通る」等の表現を用いること。

- ・相関係数は、0.99以上を目安とすること。
 - ・添付する検量線のグラフには、横軸と縦軸の単位等の説明を示すこと。
- 4) 直線性を検討する試験方法（試験溶液の調製法等）を記載すること。
 - 5) 真度及び精度について
 - ・規定する範囲を含む最低3水準について、分析法の全操作を少なくとも9回繰り返して測定（例えば、3濃度について分析法の全操作を各濃度3回ずつ繰り返して測定）することが多い。
 - ・真度は、ブランク試料に既知量の分析対象物を添加し、回収率として示すことが多い。
 - ・精度は、規格の100%に相当する濃度で、分析法の全操作を少なくとも6回繰り返して測定し、検討することもある。
 - 6) 添加する分析対象物は、標準物質や原薬を用いることが多い。本品の場合では「シャクヤク末」を添加し、標準物質として同じ「シャクヤク末」を用いることも考えられる。
 - 7) 真度及び精度を検討する試験方法を記載すること。添加方法は、溶液として添加することが多いが、固体を添加することも考えられる。

クロマトグラム

標準溶液のクロマトグラム

ブランク試料溶液 (※) のクロマトグラム

試料溶液 (検体 1 の試料 1) のクロマトグラム

試料溶液 (検体 2 の試料 1) のクロマトグラム

試料溶液 (検体 3 の試料 1) のクロマトグラム

(※) ブランク試料溶液：本品の処方からシャクヤク末を除いた試料について、定量法に従い調製した溶液。

製剤均一性（質量偏差試験：ペオニフロリン）

ペオニフロリンは生薬「シャクヤク末」由来の成分であることから、日本薬局方に示される計算式を用いて判定値を算出したとき、規格に適合することは困難である。従って、「解熱鎮痛薬A錠」は承認時に $|M-A|=0$ として判定値を計算した。本一部変更承認申請においても、ペオニフロリンの規格幅を承認時と同様に中心値 $\pm 30\%$ と設定しており、 $|M-A|=0$ として判定値を算出することは妥当と考えた。以上より、【規格及び試験方法】において製剤均一性を「本品は 質量偏差試験 素錠又はフィルムコーティング錠の項により試験を行うとき、これに適合する。ただし、ペオニフロリンは、A を 100.0%とみなして標準偏差 (s) を求め、 $|M-A|=0$ として判定値を計算する。」と同様に設定した。本法により質量偏差試験を行うとき、本品は承認時より製造方法及び【成分及び分量又は本質】に変更がなく¹⁾、含量規格の変更は結果に反映されないため、現在も適合すると考えられる。したがって、本一部変更承認申請において製剤均一性を省略した。

安定性（ペオニフロリン）

「解熱鎮痛薬A錠」は承認時に6ヶ月間の加速試験を実施しており^{1,2)}、承認時より製造方法及び【成分及び分量又は本質】に変更がない¹⁾ことから、ペオニフロリンの安定性は担保されていると考え、本一部変更承認申請において加速試験を省略した。なお、本申請後も変更後の含量規格に適合することを定期的に確認する。

考察³⁾

定量結果（3検体、3試料）及び分析法バリデーションの結果から、本試験法はペオニフロリンの定量法として妥当性を持つものであると判断した。上記に加え、含量規格の変更理由及び安定性に関する考察から、ペオニフロリンの含量規格を「1日量（2680mg）中ペオニフロリン（ $C_{23}H_{28}O_{11}$ ）として6.30～11.7mgを含む。」へ変更した。

- 1) 承認後、一度も一部変更を行っていない場合の記載例を示した。
- 2) 承認時に実施した加速試験の結果（コピー等）を示すこと。
- 3) 分析法バリデーション等の結果から、変更後の含量規格が妥当であることを考察すること。

5. 陳述書

陳述書について

- ・ 添付資料の最後のページの余白に，以下の例示を参考として陳述及び署名をすること。

「本資料は私（又は私他○名）が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。」

施設名 ○○株式会社××研究所

試験担当責任者 ○○ ○○

- ・ 署名はタイプ不可，自筆で記載する。
- ・ 「規格及び試験方法の設定に関する資料」について，陳述及び署名をすること。
- ・ 捺印は不要。
- ・ 「規格及び試験方法の設定に関する資料」の試験を他社に委託した場合は，以下の例を参考として，委託先の試験担当者の陳述及び署名に加えて申請者の陳述及び署名をすること。

（試験受託者）

「本資料は私（又は私他○名）が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。」

施設名 ○○株式会社△△研究所

試験実施者 ◎◎ ●●

（申請者）

「本資料は○○株式会社△△研究所に委託した試験の結果に基づいて，私が作成したものに相違ありません。」

施設名 □□株式会社××研究所

試験担当責任者 ▽▽ ▼▼